

Resúmenes más informativos

EUGENIO MATIJASEVIC • BOGOTÁ, D.C.

Puesto que resulta físicamente imposible leer todo cuanto se publica, los resúmenes de artículos científicos deben cumplir el papel fundamental de permitir al lector hacerse una idea clara sobre la calidad científica, la pertinencia y la aplicabilidad de dichos artículos.

Introducción

Aunque el auge experimentado por la medicina en las últimas décadas puede ser atribuido a diversos fenómenos, el más importante sin lugar a dudas ha sido el progreso continuo de las ciencias básicas asociado a la incontenible evolución tecnológica, fenómenos a su vez derivados de las transformaciones acaecidas en la división del trabajo y en la fuerza de producción social a lo largo del desarrollo de la cultura humana. Sin embargo, el avance de la ciencia en general y de la medicina en particular no depende de manera exclusiva del desarrollo tecnológico y de la explosión en la investigación aparejada con éste; depende además en gran medida de la difusión de los conocimientos acumulados, de la posibilidad de agregar dicho conocimientos a los obtenidos en otros campos del saber y de la construcción, gracias al esfuerzo común de investigadores y epistemólogos de todo el orbe, de un *corpus* teórico lo suficientemente coherente para mantener su integridad a medida que nuevos conocimientos se suman a los ya acumulados, lo suficientemente flexible para cambiar en algunos puntos sin desestabilizarse y lo suficientemente correcto para que las predicciones prácticas basadas en la teoría sean tan certeras que resulten útiles.

Sin medios de difusión adecuados el intercambio de dichos conocimientos y la estructuración de dicho *corpus* teórico serían imposibles. Desde los griegos las publicaciones médicas han cumplido ese papel difusor y no es gratuito que dentro de la literatura griega que ha llegado hasta nosotros, la literatura médica sea una de las más extensas (1). Durante el Renacimiento la difusión del conocimiento médicos estuvo a cargo de múltiples academias surgidas en los centros de mayor desarrollo científico en Italia, Inglaterra, Francia y Alemania. Ya entonces la internacionalización del conocimiento médico hizo indispensable la comunicación entre los estudiosos mediante la aparición de las primeras revistas y periódicos científicos (2). En el presente siglo y especialmente en las últimas décadas la publicación de investigaciones biomédicas ha tenido un incremento desmesurado y la proliferación de publicaciones y revistas médicas ha sido, por decir lo menos, exagerada. Baste anotar al respecto que únicamente en lo que a estudios aleatorizados controlados sobre tratamientos farmacológicos se refiere, en los últimos cincuenta años se han publicado aproximadamente un millón de artículos (3).

Sin embargo, no todo lo que se publica es válido o aplicable de manera indiscriminada. En primer lugar, debemos tener en cuenta que la mayoría de las hipótesis con respecto a la naturaleza y al tratamiento de las enfermedades tienen origen en laboratorios de investigación en ciencias básicas, específicamente física, química y biología, y que a partir de allí, antes de establecer su aplicabilidad, estas hipótesis deben ser sometidas a diversas pruebas (y a nuevas publicaciones) hasta llegar a demostrar su utilidad en situaciones clínicas específicas. Lamentablemente las investigaciones en ciencias básicas no se publican exclusivamente en revistas de ciencias básicas ni con la advertencia formal de que se trata de un estudio preliminar y son muchas las revistas clínicas que publican casi con exclusividad informes de estudios preliminares (4). En segundo lugar, en las publicaciones biomédicas de filtran, al lado del verdadero saber y camufladas de ciencia, numerosas mistificaciones no sólo derivadas de manera indirecta de la parafernalia mercantil que acompaña el proceso de producción

Dr. Eugenio Matijasevic: Especialista en Medicina Interna, Fundación Santa Fé de Bogotá, Editor Asociado Acta Médica Colombiana. Bogotá, D.C.
Actualizado de Acta Med Colomb 1996; 21: 177-189.

del conocimiento (al fin de cuentas dicho fenómeno social no puede escapar a las leyes económicas y de mercado que rigen los demás asuntos humanos) sino también muchas veces promovidas de manera directa por las compañías farmacéuticas en una clara violación por parte de los investigadores y de sus patrocinadores de los principios éticos que deben regir todo proceso de investigación (5). Al respecto son muy dicentes los editoriales sobre compra de editoriales (6-8), el “trial on trials” juego de palabras que significaría algo así como investigación sobre las investigaciones pero que en realidad querría significar juicio a las investigaciones) de Gotzche que demostró que el 76% de 196 estudios doble ciego sobre antiinflamatorios no esteroideos contenían afirmaciones dudosas o incorrectas en las conclusiones o en los resúmenes especialmente sobre enfatizando hallazgos positivos nimios o estableciendo conclusiones no derivables de los resultados (9) o el estudio de Evans y Pollock acerca de los estudios sobre antibióticos profilácticos en cirugía en el que demuestran que el 20% de los artículos omiten datos relevantes o sacan conclusiones no susceptibles de ser inferidas de los resultados (10).

Si se quiere evitar el empleo prematuro de innovaciones no confirmadas de manera indudable o la aplicaciones de reseñas publicitarias disfrazadas de estudio científico, los médicos deseosos de mantenerse al día con respecto a las frecuentes innovaciones acaecidas en su campo específico del conocimiento están obligados a seleccionar entre el maremagno de artículos publicados los estudios más importantes y definitivos con respecto a su práctica clínica (4). En este sentido, y puesto que resulta físicamente imposible leer cuanto se publica, los resúmenes de artículos científicos deben cumplir el papel fundante de permitir al lector hacerse una idea clara sobre la calidad científica, la pertinencia y la aplicabilidad de dichos artículos. El surgimiento de redes electrónicas y bases de datos computadorizadas en el campo de la medicina en la última década ha acentuado la necesidad de resúmenes más informativos y completos dadas las ventajas y las obvias limitaciones de la búsqueda electrónica de datos bien sea a través de redes de computadores como Internet o mediante la búsqueda en bases de datos distribuidas periódicamente en CD Rom (11).

El interés por los resúmenes en la literatura biomédica no es exclusivo de nuestra época, pero debido a la necesidad imperiosa de resumir con exactitud la información publicada, lo que antes consistía simplemente en la mejor forma de introducir al lector en el tema (algo así como un prefacio, proemio o prólogo al artículo) ha pasado en la actualidad a ser toda una disciplina. En 1982 Edward J. Huth, editor en ese entonces de *Annals of internal Medicine*, se interesó por el tema y, aunque sólo dedicó dos páginas a la manera adecuada de componer los resúmenes en su libro sobre cómo escribir y publicar manuscritos en la literatura biomédica (12), sentó las bases para lo que en la actualidad debemos considerar un resumen más informativo al sugerir que, al igual que el título, el resumen debería ser informativo y no

simplemente indicativo. De acuerdo con esta clasificación, un título informativo establece de manera sucinta, en una sola frase y en forma de sentencia el mensaje del artículo; en cambio un título indicativo, incluso con el añadido de subtítulos, no establece qué dice el artículo, y sólo delimita el área que cubre. Esto puede entenderse mejor con un ejemplo: “Apoptosis y órganos blanco de la hipertensión” es un título simplemente indicativo a pesar de que define muy bien el tema de la investigación; por el contrario el título “Existe un elevado nivel de apoptosis en cultivos de células de músculo liso vascular y en órganos blanco de roedores genéticamente hipertensos” es, aunque más largo, un título informativo. En este título puede notarse que está prefigurada cada una de las secciones principales del artículo, posteriormente la introducción deberá establecer qué es la *apoptosis* y cuál es su importancia en el etiopatogenia de diversas enfermedades. En material y métodos deberá indicarse cuáles fueron los tipos de *roedores genéticamente hipertensos* utilizados en los experimentos, cómo obtuvieron las muestras para *cultivos de células de músculo liso vascular* y las muestras de *órganos blanco*, cómo se llevaron a cabo los cultivos y cómo se determinó la presencia de apoptosis en los mismos y en los órganos blanco; también deberá quedar claramente indicado qué cepas de animales y cultivos celulares de control se llevaron a cabo para poder establecer la diferencia entre el nivel de apoptosis de los roedores hipertensos y el de los normotensos. La sección de resultados tendrá que decirnos cuáles fueron los niveles de apoptosis en ratas normotensas e hipertensas, cuáles las unidades utilizadas para medir dichos niveles y cuál la significancia estadística de las diferencias observadas, que permitieron establecer que existe un elevado nivel de apoptosis en los cultivos de células de músculo liso vascular y en los órganos blanco de los roedores hipertensos en comparación con los normotensos.

En este sentido, aunque resulten más largos, que los resúmenes deben ser también informativos y no solamente indicativos. Para lograr un resumen más informativo Huth recomendaba en 1982 que el resumen fuera una especie de expansión del título informativo y que en dicho resumen fuera posible identificar cada sección del artículo. Para el efecto recomendaba dedicar de preferencia una frase completa a cada una de las secciones: una a la introducción, otra al material y métodos, la tercera a los resultados y la carta a la discusión (y otra más a las conclusiones si es que la revista en cuestión las exigía). El siguiente podría ser un ejemplo del tipo de resumen preconizado por Huth, en el que, como puede observarse, cada frase resume brevemente una sección del artículo.

Apoptosis e hipertensión arterial

En los órganos afectados por la hipertensión arterial tienen lugar procesos de hipertrofia, hiperplasia y remodelación y sabemos que en aquellos procesos caracterizados por alteración en la proliferación y diferenciación celulares con frecuencia se presenta de manera paralela apoptosis o muerte

celular programada. Evaluamos el grado de apoptosis en el corazón, riñón y cerebro *in situ* y en cultivos de células de músculo liso vascular caracterizándola gracias a la presencia de hallazgos morfológicos, fragmentación de ADN y marcación de las terminaciones 3' OH mediante deoxinucleotidil transferasa tanto de las secciones de tejido como del ADN extraído. Encontramos un incremento notable en el nivel de apoptosis en el corazón de ratones espontáneamente hipertensos (SHR) y en el corazón (cardiomiocitos ventriculares), riñón (corteza y médula) y cerebro (corteza, hipocampo y tálamo) de ratas espontáneamente hipertensas con un mayor efecto de los inductores apoptóticos en los cultivos de células de músculo liso vascular de la aorta de SHR. Este estudio subraya la importancia de la alteración en la regulación de la muerte celular en la hipertensión, revela una nueva ruta en la investigación de la patogénesis de la hipertensión y sugiere nuevos blancos de intervención terapéutica.

Como puede verse, a pesar de lo completo del resumen puesto como ejemplo resulta imposible extraer de él y de manera rápida la información pertinente para establecer si nos interesa o no leer todo el artículo, si nos sirve o no para nuestra práctica clínica o si se trata solamente de un estudio preliminar, si los resultados son verdaderamente significativos desde el punto de vista estadístico y cuál fue la metodología para definir dicha significancia. Además, si un profesional indizara el artículo en una base de datos computarizada como Medline basándose sólo en el resumen, un investigador posterior interesado en el tema no localizaría nunca el artículo (13) realizando una búsqueda electrónica, debido a que en dicho artículo se encuentran términos que con toda seguridad son más pertinentes al campo investigado (como factor de necrosis tumoral alfa, acumulación de ARN mensajero, AMP cíclico, etc), que no se encuentran en el resumen, mientras en éste muchos de los términos citados son en realidad meramente circunstanciales (cardiomiocito, corteza, médula, hipocampo, etc.), ya que nadie interesado en el tema de la apoptosis y de la hipertensión a nivel experimental va a iniciar una estrategia de búsqueda electrónica con semejantes términos.

En 1987, gracias al impulso de Huth y otros editores, llegó a su fin la búsqueda de resúmenes verdaderamente informativos, mejor estructurados y más útiles al lector corriente, al revisor del consejo editorial de una revista, al indizador profesional o al investigador urgido de extraer de una base de datos electrónica la información requerida. En dicho año, luego de múltiples discusiones y reuniones con expertos, el grupo de editores autodenominado "Grupo de Trabajo Ad Hoc para la evaluación Crítica de la Literatura Médica" publicó una propuesta concreta destinada a estructurar mejor los resúmenes de los trabajos de investigación clínica (14). La propuesta fue implantada inicialmente en *Annals of Internal Medicine* solicitando a los autores que se acogieran voluntariamente a las recomendaciones. Posteriormente otras publicaciones periódicas, incluyendo *British Medical Journal*, *Chest*, *Gut*, se acogieron parcial o totalmente a las

sugerencias del grupo de editores. El espaldarazo final se dio cuando la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos de Norteamérica aceptó incluir sin modificaciones (y sin mutilaciones a pesar de su mayor longitud) el nuevo formato de resúmenes estructurados en Medline, quizás la base de datos sobre publicaciones más grande del mundo, con cerca de 3.000 publicaciones periódicas indizadas. En la actualidad más y más publicaciones periódicas se han acogido a la propuesta lo utilizan, como *Lancet* y *New England Journal of Internal Medicine*, un formato muy similar pero de todas maneras mejor estructurado y más informativo que el utilizado antaño.

Este formato es aplicable principalmente a los resúmenes de estudios de investigación sobre la causa, el curso, el diagnóstico, el pronóstico, la prevención y el tratamiento de enfermedades y alteraciones médicas muy diversas, al igual que a las investigaciones sobre la calidad y los aspectos económicos de la atención en salud, es decir, en síntesis, a los estudios de investigación clínica. Sin embargo, dichas guías pueden ser adaptadas con ciertas modificaciones a los resúmenes de la mayoría de las investigaciones y es ésta una de las tareas planteadas para el futuro próximo. Por el momento ya ha sido publicada una propuesta formal para la preparación de resúmenes más informativos para los estudios de revisión incluyendo los meta-análisis (4).

En la Tabla 1 se indican los principales componentes de un resumen más informativo para artículos de investigación clínica (que podrían servir también como claves para que el lector o el indizador, o quien realiza una búsqueda en una base de datos electrónica, seleccionen los artículos más relevantes y de mayor calidad) y en el apéndice 1, extractado y traducido con autorización de los autores del artículo *More Informative Abstract Revisited* (4), se establecen las instrucciones detalladas par la confección de un resumen más informativo para artículos de investigación clínica. En la Tabla 2 y en el apéndice 2, también traducido con autorización de los autores del mencionado artículo, se hace lo propio para los artículos de revisión incluyendo los meta-análisis. En el apéndice 3 se establecen las "Instrucciones

Tabla 1. Componentes principales de los resúmenes más informativos para artículos de investigación clínica

1. Objetivo. Pregunta o preguntas que intenta responder el artículo
2. Diseño: diseño básico del estudio
3. Marco de referencia: lugar en el que se realiza el estudio y nivel de atención en salud
4. Pacientes (o participantes): métodos de selección y número de pacientes o participantes que fueron seleccionados y completaron el estudio
5. Intervenciones: tratamiento o intervención realizada a los pacientes o participantes si la hubo
6. Mediciones principales: mediciones destinadas a la obtención del resultado principal tal como fueron planeadas antes de comenzar la recolección de datos.
7. Resultados: hallazgos clave
8. Conclusiones: conclusiones principales, incluyendo aplicaciones clínicas.

Tabla 2. Componentes principales de los resúmenes más informativos para artículos de revisión incluyendo meta-análisis.

1. Propósito: objetivo primario de la revisión
2. Fuente de los datos: resumen sucinto de las fuentes de datos.
3. Selección de los estudios: número de estudios seleccionados por la revisión y cómo se hizo la selección.
4. Extracción de los datos: normas empleadas para el resumen de los datos cómo fueron aplicadas
5. Resultados de la síntesis de datos: métodos utilizados para la síntesis de los datos y principales resultados.
6. Conclusiones: principales conclusiones incluyendo aplicaciones potenciales y futuras investigaciones requeridas.

a los autores” abreviadas, tal como deberán aparecer en las Instrucciones a los autores de las Revistas que decidan acogerse a la propuesta y en el apéndice 4 hay un glosario de términos útiles para la adecuada confección de los resúmenes. Ambos apéndices fueron extractados también de la referencia mencionada (4) con autorización de los autores.

El siguiente ejemplo, extraído de una edición reciente de Acta Médica Colombiana, permite hacerse una idea clara de la utilidad del nuevo formato.

Estudio nacional sobre tromboembolismo venoso en población hospitalaria en Colombia.

Objetivo: documentar en pacientes hospitalizados en Colombia la prevalencia de factores de riesgo para tromboembolismo venoso (TEV), su frecuencia y su profilaxis.

Diseño: encuesta de prevalencia de pacientes con necesidad de hospitalización en las IPS escogidas, la cual definió una cohorte única de pacientes que fueron seguidos hasta el momento de la primera consulta ambulatoria.

Marco de referencia: 18 hospitales de segundo y tercer nivel localizados en diversas ciudades de Colombia.

Pacientes: 740 pacientes hospitalizados consecutiva y secuencialmente en los servicios de medicina interna, cirugía y ortopedia de 18 centros asistenciales del país.

Mediciones principales: frecuencia de factores de riesgo, frecuencia de TEV y su profilaxis, y diferencias en estos factores entre ciudades y especialidades.

Resultados: 740 (26% del total de pacientes hospitalizados) cumplieron los criterios de inclusión. De la muestra global 51% (n:377) tenía por lo menos un factor de riesgo para TEV. El diagnóstico de trombosis venosa profunda y de embolismo pulmonar se hizo en 7% (n: 54) de la muestra total; la gran mayoría de estos diagnósticos se hizo en pacientes hospitalizados en los servicios de medicina interna. De la muestra, 28% (n: 207) recibió algún tipo de prevención farmacológica o no farmacológica. Existieron notables diferencias estadística y clínicamente importantes entre servicios, y en menor grado entre ciudades, en la frecuencia con que se dio profilaxis para TEV.

Conclusión: es frecuente la hospitalización en el país de pacientes con TEV y mucho más de pacientes con factores de

riesgo para adquirirla. La profilaxis puede estar subutilizada en nuestro medio y, en algunos casos, los métodos usados no son los más efectivos. Las diferencias observadas entre especialidades y ciudades pueden deberse a diferencias en factores de riesgo y severidad de enfermedad, pero también al no reconocimiento del riesgo del TEV o del perfil de costo-efectividad de la profilaxis.

Casi que bastaría leer el título y las conclusiones del resumen para estar al tanto de qué es lo que vamos a leer a continuación. Si deseamos enterarnos mejor y definir si la metodología es la adecuada y si los resultados son realmente válidos, basta leer los resultados. Si definitivamente estamos interesados en el artículo, y éste se adecua al tema que nos ocupa o nos resuelve dudas planteadas previamente en nuestra práctica clínica, no queda más remedio que dar comienzo a su lectura integral.

Muchos han criticado los resúmenes más informativos por considerar que casi que pretenden reemplazar el artículo, pero en realidad debe tenerse siempre presente que se trata de un resumen y que éste ni mucho menos puede pretender dicha sustitución; de todas maneras se han impuesto limitaciones al número de palabras que hacen perder todo su peso a esta crítica) la mayoría de las publicaciones periódicas establecen 250 palabras actualmente aunque otras han optado por 150). Otro de los inconvenientes anotados es el de la imposibilidad de continuar guardando archivos de resúmenes en tarjetas de 3x5 pulgadas, aunque en realidad, frente al incontenible avance de la era electrónica, el tiempo que le queda de vida a ese tipo de archivos es ya muy corto.

Acta Médica Colombiana adoptará las recomendaciones del Grupo de Trabajo Ad Hoc y para el efecto recomienda a los autores que remitan artículos para publicación que se acojan a las recomendaciones que se establecen en los apéndices 1 y 2. Inicialmente la adopción de estas recomendaciones por parte de los autores será voluntaria, pero en el futuro el envío de un resumen más informativo será requisito indispensable para entrar a considerar la publicación del artículo en cuestión.

Apéndice 1

Instrucciones detalladas para la preparación de resúmenes más informativos para artículos con informes de datos originales de investigaciones clínicas con sujetos humanos (para artículos de revisión ver el Apéndice 2)

Estas instrucciones reemplazan las publicadas originalmente en *Annals of Internal Medicine* (14).

Los autores que remitan manuscritos con informes de los resultados de investigaciones clínicas deben preparar un resumen de no más de 250 palabras con los siguientes encabezamientos: Objetivo, Diseño, Marco de referencia, Pacientes (o participantes), Intervenciones (si existe alguna), Mediciones principales, Resultados principales, Conclusiones. El contenido a continuación de cada encabezamiento debe ser el siguiente:

1. Objetivo

El resumen debe comenzar estableciendo claramente el objetivo preciso o la pregunta a responder en el informe. Si existe más de un objetivo, debe indicarse el objetivo principal y enunciar únicamente los objetivos secundarios que sean claves. Si se va a investigar una hipótesis planteada a priori, debe precisarse esta circunstancia.

2. Diseño

Debe describirse el diseño básico del estudio. Si existe algún tipo de seguimiento, debe quedar establecida la duración del mismo. En caso de que sean aplicables, es necesario utilizar tanto términos como sea posible de los siguientes:

Estudios de intervención: estudio controlado aleatorizado (ver apéndice 4 para la definición de éste y otros términos técnicos); estudio controlado no aleatorizado; doble ciego; controlado con placebo; estudio cruzado; estudio de antes y después.

Para los estudios de tamizaje y pruebas diagnósticas: criterio estándar (es decir, un estándar ampliamente aceptado, con el cual se va a comparar una prueba nueva o alternativa; se prefiere este término a “estándar de oro”); comparación ciega o enmascarada.

Para los estudios de pronóstico: cohorte de comienzo (los sujetos son reclutados en un mismo momento al inicio del curso de la enfermedad y seguidos desde entonces); cohorte de (los sujetos son seguidos a lo largo del tiempo, pero no necesariamente a partir de un punto de comienzo similar); cohorte de validación o muestra de validación, si el estudio incluye el modelamiento de predicciones clínicas.

Para los estudios causales o de causalidad: estudio controlado aleatorizado; cohorte: casos y controles; encuesta (preferido a “estudio de corte transversal”).

Para las descripciones de los hallazgos clínicos en trastornos médicos: encuesta; serie de casos.

Para los estudios que incluyen una evaluación económica formal: análisis de costo-efectividad, análisis de costo-utilidad; análisis de costo-beneficio. Para nuevos análisis basados en grupos de datos preexistentes debe nombrarse el grupo de datos en cuestión y debe quedar establecido el diseño del estudio básico.

3. Marco de referencia

Para ayudar a los lectores a determinar la aplicabilidad del informe a sus propias circunstancias clínicas, debe describirse el escenario en el que se lleva a cabo el estudio. Es particularmente importante establecer si el marco de referencia es la comunidad general, un centro de cuidado primario o de referencia, la práctica institucional o privada y el cuidado intrahospitalario o ambulatorio.

4. Pacientes u otros participantes

Deben establecerse los trastornos clínicos, los criterios importantes de elegibilidad y los hallazgos sociodemográficos claves de los pacientes. También debe anotarse el número

de participantes y cómo fueron seleccionados (ver más adelante), incluyendo el número de otros sujetos elegibles que fueron reclutados inicialmente pero luego rechazados. Si se utiliza el apareamiento para grupos de comparación, es necesario establecer claramente cuáles son las características apareadas. En los estudios de seguimiento debe quedar indicada la proporción de participantes que completaron el estudio. En los estudios de intervención también debe establecerse el número de pacientes que fueron retirados como consecuencia de efectos adversos.

Para la selección de procedimientos se deben utilizar estos términos, si son apropiados: muestra al azar (donde “el azar” se refiere a la selección aleatorizada formal mediante la cual todos los sujetos elegibles tienen una posibilidad de selección fija o por lo general igual); muestra basada en la población; muestra referida; muestra consecutiva; muestra de voluntarios; muestra de conveniencia. Estos términos le ayudan al lector a determinar un elemento importante con respecto a la generalizabilidad del estudio. También suplementan (más que duplican) los términos utilizados por los indicadores profesionales encargados de indizar los artículos en bases de datos computadorizados.

5. Intervenciones

Deben describirse las características fundamentales de cualquier intervención, incluyendo sus métodos y la duración de la administración. La intervención debe ser denominada por su nombre clínico más común (por ejemplo, el término genérico “clortalidona”). También deben anotarse los sinónimos comunes, con el fin de facilitar la búsqueda electrónica de textos. Esto incluiría el nombre de marca de un medicamento si se está estudiando un producto específico.

6. Mediciones

Se deben indicar las mediciones realizadas para obtener los resultados primarios del estudio tal como fueron planeadas antes que comenzara la recolección de los datos. Si finalmente el estudio no hace énfasis en los resultados principales previamente planeados, debe quedar establecido este hecho indicando la razón para no hacerlo. También debe quedar claramente si la hipótesis que motivó el informe fue formulada durante o después de la recolección de datos.

7. Resultados

Se deben dar los principales resultados del estudio. Es necesario definir aquellas mediciones que requieran explicación para la audiencia esperada del artículo. También debe quedar establecido cuáles mediciones importantes no fueron incluidas en la presentación de los resultados. Si resulta relevante es necesario indicar si los observadores estaban ciegos para la agrupación de pacientes, particularmente cuando ésta se basa en mediciones subjetivas. Si el resumen va a parecer en servicios de literatura computadorizada tales como Medline y debido a las actuales limitaciones para la búsqueda de datos en bases electrónicas de datos, los resultados deben

darse en estilo narrativo en lugar de darlos en forma tabular. De ser posible, los resultados deben ir acompañados por los intervalos de confianza (por ejemplo 95%) y por el nivel exacto de significancia estadística. Para estudios comparativos los intervalos de confianza deben relacionarse con las diferencias entre los grupos. Para diferencias no significativas con respecto a la medición principal del estudio debe establecerse cuál era la diferencia clínicamente importante buscada y debe enunciarse el intervalo de confianza para la diferencia entre los grupos. Cuando se establecen riesgos de cambio o tamaños de efecto es necesario indicar los valores absolutos, de tal manera que el lector pueda determinar el impacto absoluto, lo mismo que el impacto relativo del hallazgo. Se recomiendan enfoques tales como “número necesario de tratamiento” con el fin de conseguir una unidad de beneficio cuando sea el caso; por lo general resulta inapropiado informar diferencias relativas aisladas. Si es del caso, los estudios sobre pruebas de tamizaje y de diagnóstico deben utilizar los términos sensibilidad, especificidad y tasa de probabilidad. Si se dan valores predictivos o de certeza, también se deben establecer la prevalencia y las probabilidades previas a la prueba. En el resumen no se debe informar ningún dato que no aparezca en el resto del artículo.

8. Conclusiones

Únicamente deben figurar, junto con su aplicación clínica, aquellas conclusiones del estudio directamente apoyadas por los datos aportados (evitando especulaciones y generalizaciones) e indicar si se requiere un estudio adicional antes que la información pueda ser utilizada en situaciones clínicas habituales. Se debe dar igual énfasis a los hallazgos positivos que a los negativos con mérito científico equivalente.

Para permitir una búsqueda rápida y selectiva, los encabezamientos antes subrayados deben incluirse en el resumen. En razón de la brevedad, algunas partes del resumen pueden ser escritas en frases más que en sentencias completas (por ejemplo: 2. diseño. Estudio aleatorizado doble ciego, en lugar de: 2. Diseño. El estudio fue realizado como un estudio doble ciego aleatorizado). Aunque esto puede hacer menos fácil la lectura, facilita la búsqueda selectiva y permite más información por unidad de espacio.

Apéndice 2

Instrucciones para la preparación de resúmenes más informativos para artículos de revisión (incluyendo meta-análisis)

Lo autores que remitan manuscritos sobre artículos de revisión y artículos que informen los resultados de meta-análisis deben preparar un resumen de no más de 250 palabras con los siguientes encabezamientos: objetivo, Fuente de datos, Selección de los estudios, Extracción de los datos, Síntesis de los datos, Conclusiones. El contenido a continuación de cada encabezamiento debe ser como sigue:

1. Objetivo

El resumen debe comenzar estableciendo de manera precisa el objetivo primario de la revisión. El punto crucial en este apartado es establecer en cuáles elementos tales como causa, diagnóstico, pronóstico, tratamiento o prevención hace énfasis la revisión. Debe incluirse además, información con respecto a población específica, intervención o exposición y pruebas o resultados motivo de la revisión.

2. Fuentes de los datos

Se debe establecer de manera sucinta cuáles son las fuentes de los datos, incluyendo cualquier restricción en cuanto a la fecha de su publicación. Las fuentes potenciales incluyen expertos o instituciones dedicadas a la investigación activa en el campo en cuestión, bases de datos computadorizadas e índices previamente publicados, registros, libros de resúmenes, resúmenes de conferencias, referencias identificadas en bibliografías de artículos y libros pertinentes y compañías manufactureras de pruebas o de sustancias motivo de la revisión. Si se va a utilizar una base de datos bibliográfica, se debe establecer cuáles fueron los términos exactos de indización para la recuperación de artículos, incluyendo cualquier restricción (por ejemplo: “idioma inglés” o “seres humanos”).

3. Selección de los estudios

El resumen debe describir los criterios utilizados para seleccionar los estudios por revisar entre los estudios identificados como relevantes con respecto al tópico en cuestión. Se deben incluir detalles sobre el método de selección en lo que respecta a poblaciones particulares, intervenciones, resultados o diseño metodológico. Debe especificar si el método utilizado para aplicar estos criterios; por ejemplo, revisión ciega, consenso, revisores múltiples. También debe quedar establecida la proporción de los estudios inicialmente identificados que se ajustaron a los criterios de selección.

4. Extracción de los datos

Deben describirse las guías utilizadas para resumir los datos y evaluar su validez (tales como criterios de inferencia causal). También debe establecerse el método mediante el cual fueron aplicadas dichas guías, por ejemplo: extracción independiente por observadores múltiples.

5. Síntesis de los datos

Debe establecerse el resultado principal de la revisión, bien sea cualitativo o cuantitativo. Es necesario definir los métodos utilizados para obtener estos resultados. Los meta-análisis deben establecer los principales resultados que fueron agrupados e incluir las tasas de probabilidad y los efectos de tamaño, y si es posible, el análisis de sensibilidad, si es del caso los resultados numéricos deben ir acompañados por los intervalos de confianza y por lo niveles exactos de significancia estadística. En la evaluación de pruebas de tamizaje y de diagnóstico se debe establecer la sensibilidad, especificidad, tasas de probabilidad, curvas de características operativas y valores predictivos. En las

evaluaciones de pronóstico se deben incluir resúmenes de las características de supervivencia y variables relacionadas. Debe establecerse las principales fuentes de variación identificadas entre los estudios incluyendo, por ejemplo, diferencias en los protocolos de tratamiento, en las intervenciones, en las variables de confusión, las mediciones de los resultados, la duración del seguimiento y las tasas de pérdidas al seguimiento.

6. Conclusiones

Deben establecerse claramente las conclusiones y sus aplicaciones, limitando las generalizaciones al terreno de la revisión. Se debe sugerir la necesidad de nuevos estudios.

Apéndice 3

“Instrucciones a los autores” abreviadas

Las revistas que adopten los resúmenes estructurados pueden utilizar el siguiente pasaje como guía para incluirlo en sus “Instrucciones a los Autores”:

Los artículos que contengan datos originales con respecto al curso (pronóstico), causa (etiología), diagnóstico, tratamiento, prevención o análisis económico de un trastorno clínico o de una intervención destinada a mejorar la calidad del cuidado de la salud, deben incluir un resumen más informativo de no más de 250 palabras con los siguientes encabezamientos e información:

1. Objetivo

Establezca la pregunta principal o el objetivo del estudio y la hipótesis principal a ser probada, si es que existe.

Diseño

Describa el diseño del estudio indicando, si es del caso, el empleo de aleatorización, cegamiento, criterios estándar para pruebas diagnósticas, dirección temporal (retrospectivo o prospectivo), etc.

Marco de referencia

Indique el escenario del estudio incluyendo el nivel de cuidado clínico (por ejemplo: primario, terciario, práctica privada o institucional).

Pacientes. Participantes

Establezca los procedimientos de selección, los criterios de ingreso y el número de participantes que ingresaron y terminaron el estudio

Intervenciones

Describa los procedimientos esenciales de cualquier intervención incluyendo su método y la duración y administración.

Mediciones principales

Señale las mediciones empleadas para establecer el resultado principal del estudio tal como se planearon antes de la

recolección de los datos. Además deje claramente establecido si la hipótesis que está siendo informada fue formulada durante o después de la recolección de los datos.

Resultados

Describa las mediciones que no son evidentes a partir de la naturaleza de los resultados principales e indique cualquier cegamiento. De ser posible, los resultados deben ir acompañados por los intervalos de confianza (la mayoría de las veces el intervalo es del 95%) y el nivel exacto de significancia estadística. Para estudios comparativos se deben establecer los intervalos de confianza relacionados con las diferencias entre los grupos. Cuando se establezcan porcentajes de riesgo o tamaños de efectos, deben indicarse los valores absolutos.

Conclusiones

Indique únicamente aquellas conclusiones del estudio apoyadas directamente por los datos junto con su aplicación clínica (evitando generalizaciones) o si se requiere un estudio adicional antes que la información pueda ser utilizada en situaciones clínicas habituales. Se debe dar igual énfasis a los hallazgos positivos y negativos de mérito científico equivalente (se pueden obtener mayores detalles de **Haynes RB, et al.** More informative abstracts revisited. *Ann Intern Med* 1990;113:69-76.

• Los resúmenes para artículos de revisión deben tener los siguientes encabezamientos e información:

Objetivos

Establezca el objetivo primario del artículo de revisión.

Fuente de los datos

Describa las fuentes de datos que fueron investigadas incluyendo fechas, términos y restricciones.

Selección de los estudios

Identifique el número de estudios revisados y los criterios utilizados para su selección.

Extracción de los datos

Resuma las guías utilizadas para resumir los datos y cómo fueron aplicadas.

Síntesis de los datos

Establezca los principales datos de la revisión y los métodos utilizados para obtener estos resultados.

Conclusiones

Establezca las conclusiones principales y sus aplicaciones clínicas evitando generalizaciones. Sugiera áreas de investigación adicional si se requiere (se pueden obtener más detalles de **Haynes RB, et al.** More informative abstracts revisited. *Ann Intern Med* 1990; 113:69-76).

Apéndice 4.

Glosario de términos metodológicos

Este glosario ha sido adaptado en parte de las referencias 15 - 17.

Estudio de antes y después

Es una investigación de alternativas terapéuticas en la cual los individuos de un período y bajo un tratamiento determinado se comparan con los individuos en el tiempo subsiguiente y tratados de forma diferente. Si la enfermedad no es fatal y el tratamiento “antes no es curativo, los mismos individuos pueden ser estudiados en los períodos de antes y “después”, reforzando el diseño mediante el incremento en la comparabilidad de los grupos para los dos períodos. Ver también *estudio cruzado*.

Ciego o cegamiento

Enmascarado. Sin conocimiento. El término puede ser modificado de acuerdo con el propósito del cegamiento. Por ejemplo, los médicos o los pacientes pueden ser ciegos para los tratamientos que los pacientes están recibiendo y los observadores pueden ser ciegos para la valoración realizada por otro observador, haciendo que sus observaciones no se vean influenciadas por ningún otro factor (ver también *doble ciego*). Para evitar confusión, se prefiere el término enmascarado en aquellos estudios en los cuales la pérdida de visión de los pacientes constituye un resultado de interés.

Estudio de casos y controles (estudio comparativo de casos o de casos y referentes)

Este estudio generalmente se utiliza para probar posibles causas de enfermedades o trastornos en los cuales los individuos que tienen un trastorno definido se comparan con individuos que no lo tienen con respecto a la exposición previa o actual a un posible factor causal. Por ejemplo, las personas con cáncer hepático (casos) pueden compararse con las personas sin cáncer hepático (controles) y determinar la historia de hepatitis B para los dos grupos. Un estudio de casos y controles a menudo se menciona como un estudio retrospectivo (incluso si los pacientes son reclutados de manera prospectiva), debido a que la lógica del diseño lleva del efecto a la causa.

Serie de casos

Serie de pacientes con un trastorno definido. El término habitualmente se emplea para describir un estudio en el que se establece una colección consecutiva de pacientes tratados de manera similar sin un grupo concurrente de control. Por ejemplo, un cirujano podría describir las características y los resultados de 100 pacientes consecutivos con isquemia cerebral que fueron sometidos a un procedimiento revascularización. Ver también *muestra consecutiva*.

Cohorte

Grupo de personas con una característica común o con un grupo de características comunes. Típicamente el grupo es

seguido durante un período especificado para determinar la incidencia de un trastorno o las complicaciones de un trastorno establecido (esto es, pronóstico) como en un estudio de cohorte (estudio prospectivo) (ver también *cohorte de comienzo*).

Estudio analítico de cohorte

Investigación prospectiva sobre los factores que podrían causar un trastorno, en el cual una cohorte de individuos que no tiene evidencia de un resultado de interés, pero que está expuesta a un posible factor causal, se compara con una cohorte concurrente que también está libre del resultado pero que no está expuesta al posible factor causal. Ambas cohortes son seguidas a partir de entonces para comparar la incidencia posterior del resultado de interés.

Variable de confusión o factor de confusión

Factor que distorsiona la verdadera relación de las variables de interés en estudio en virtud de que se encuentra relacionado con el resultado de interés, pero dado que se encuentra inequitativamente distribuido entre los grupos que están siendo comparados, resulta ajeno a la pregunta que intenta resolver el estudio. Por ejemplo la edad podría confundir un estudio con respecto a los efectos de una toxina sobre la longevidad en individuos expuestos a la toxina, si los individuos expuestos fueran más viejos que aquéllos no expuestos.

Muestra consecutiva

Muestra en la cual los individuos se eligen con base en el criterio estricto de que el siguiente que viene es el siguiente que se elige. Todos los individuos elegibles deben ser incluidos a medida que se ven.

Muestra de conveniencia

Los individuos o los grupos seleccionados lo son con base en la conveniencia del investigador o debido a que estaban disponibles en el momento conveniente y en el lugar conveniente.

Análisis de costo-beneficio

Es una forma de evaluación económica, generalmente desde una perspectiva social, en la cual se comparan los costos del cuidado de la salud con los beneficios económicos de dicho cuidado, expresando tanto los costos como los beneficios en unidades monetarias. Los beneficios incluyen típicamente reducciones en los costos futuros de los cuidados de salud e incrementos en las ganancias debido a la mejoría de la salud de aquéllos que reciben el cuidado.

Análisis de costo-efectividad

Es una evaluación económica en la cual se comparan programas, servicios o intervenciones alternativos en términos del costo por unidad de efecto clínico; por ejemplo en costo por vida salvada, costo por milímetro de mercurio de

presión arterial disminuida o costo por años de vida ajustados por calidad ganados. Esta última forma de medición de resultados (otras equivalentes como “días saludables de vida ganados”) dan lugar a lo que también se denomina análisis de costo-utilidad.

Análisis de costo utilidad

Ver *análisis de costo-efectividad*.

Criterio estándar

Preferido al término *estándar de oro*. Es un método establecido previamente y ampliamente aceptado con respecto a su certeza para determinar un diagnóstico y considerado por lo tanto un estándar con respecto al cual deben ser comparadas nuevas pruebas de tamizaje o de diagnóstico. No es necesario que el método sea un procedimiento único o simple puesto que el criterio estándar puede incluir el seguimiento de pacientes para observar la evolución de sus enfermedades o el consenso de un panel de expertos médicos, como se utiliza frecuentemente en el estudio de alteraciones psiquiátricas. El criterio estándar también puede ser utilizado en los estudios de calidad del cuidado para indicar el nivel de desempeño, de acuerdo con los expertos o los pares, con el cual debe compararse el desempeño de los médicos individuales o de las instituciones.

Estudio cruzado

Método de comparación de dos o más tratamientos o intervenciones, en el cual los sujetos o los pacientes al completar el curso de un tratamiento son transferidos a otro tratamiento. Característicamente, los pacientes son asignados al primer tratamiento mediante un proceso de aleatorización. Los resultados obtenidos con los pacientes en un período se utilizan para juzgar los resultados obtenidos en el otro período reduciendo casi siempre la variabilidad. Ver también *estudio de antes y después*.

Grupo de datos

Datos en crudo reunidos por los investigadores.

Doble ciego o doble enmascarado

Ni el sujeto ni el grupo encargado del estudio (aquellos responsables del tratamiento del paciente y de la recolección de datos) tiene conocimiento del grupo de intervención al cual pertenece o ha sido asignado el sujeto. 2. Cualquier condición en la cual a los dos grupos diferentes de personas se les niega a propósito el acceso a la información, con el fin de mantener dicha información libre de la influencia de algunas mediciones, observaciones o procesos.

Evaluación económica

Análisis comparativo de cursos alternativos de acción en términos tanto de sus costos como de sus consecuencias. Ver *resultados*.

Estándar de oro

Ver *criterio estándar*.

Cohorte de comienzo

También llamada “de inyección, del latín “inceptor”: el que da comienzo).

Un grupo determinado de personas reunidas al mismo tiempo en la fase temprana del desarrollo de un trastorno clínico específico (por ejemplo, en el momento de la primera exposición a la posible causa o en el momento del diagnóstico inicial) que son seguidas a partir de ese punto (ver también *cohorte*).

Tasa de probabilidad

Para una prueba de tamizaje o de diagnóstico (incluyendo los signos clínicos o los síntomas), la tasa de probabilidad expresa la probabilidad relativa de que el resultado dado de una prueba pueda predecir un trastorno de interés en un paciente.

Enmascarado

Ver *ciego*.

Apareamiento

Proceso deliberado para hacer que un grupo de estudio y otro de contraste sean comparables con respecto a factores que, aunque extraños al propósito de la investigación podrían interferir con la interpretación de los hallazgos del estudio. Por ejemplo, en los estudios de casos y controles los casos individuales podrían ser apareados con un grupo de control específico con base en edad, sexo, hallazgos clínicos o una combinación comparable de todos ellos.

Estudio de control no aleatorizado

Experimento en el cual la asignación de pacientes al grupo de intervención se realiza con base en la conveniencia del investigador o de acuerdo con un plan preestablecido que no se conforma con la definición de azar. Ver también *estudio de control aleatorizado*.

Resultados

Todos los cambios posibles en el estado de salud que podrían ocurrir siguiendo a los sujetos o que podrían desprenderse de la exposición a un factor causal o a una intervención preventiva o terapéutica. El término más conciso de “punto final” se refiere a los eventos de salud que llevan a la finalización o terminación del seguimiento de un individuo en un estudio de cohorte, por ejemplo, la muerte o una morbilidad importante especialmente relacionada con la pregunta del estudio.

Cuidado primario

Cuidado médico aportado por el médico que contacta en primer lugar al paciente. Típicamente el médico de cuidado primario es un médico general o un médico familiar

o internista de atención primaria o un pediatra de atención primaria. La atención primaria puede también ser administrada por profesionales de la salud diferentes a los médicos, especialmente por enfermeras y paramédicos. Por lo general solamente los médicos generales, médicos familiares, enfermeras o paramédicos aportan cuidados de atención primaria, pero una persona con calificaciones especiales puede también aportar cuidado primario bien sea aislado o en combinación con los servicios de referencia (ver *cuidado de referencia*). Por lo tanto, es la naturaleza del contacto (el primero en comparación con el referido) entre el paciente y el tratante lo que determina la designación del cuidado como primario más que la cualificación del médico o profesional que lo lleva a cabo.

Centro de cuidado primario o centro de atención de primaria

Cualquier facilidad de cuidado médico que ofrezca únicamente el primer contacto en salud. Los pacientes que requieren cuidado médico especializado son referidos a otro sitio. Algunos centros de cuidado primario aportan una mezcla de atención de referencia y de atención primaria, por lo tanto es la naturaleza del servicio aportado (primer contacto) más que el escenario, lo que distingue los niveles de cuidado primario de los más avanzados. Ver también *cuidado primario, cuidado referido y centro de cuidado terciario*.

Estudio prospectivo

Ver *cohorte y ver estudio analítico de cohorte*

Al azar

Gobernado por un proceso de probabilidad formal en el cual la ocurrencia de eventos previos no tienen ningún valor para predecir los futuros eventos. La probabilidad de asignación de por ejemplo un sujeto dado a un grupo específico de tratamiento es fija y constante (típicamente de 0.5) pero la asignación de un sujeto no puede ser conocida hasta que ocurra.

Muestra al azar

Muestra derivada mediante la selección de unidades de muestra (por ejemplo, pacientes individuales) de tal manera que cada unidad tiene una oportunidad independiente y fija (generalmente igual) de ser seleccionada. El que una unidad sea seleccionada está determinado por el azar, como por ejemplo por una tabla de números ordenados al azar.

Aleatorización, asignación al azar

La asignación por azar, de individuos a grupos, casi siempre se hace con la ayuda de una tabla de números al azar. No se debe confundir con la asignación sistemática (por ejemplo con respecto a los días pares o nones de un mes o a la asignación por conveniencia o discreción del investigador).

Estudio aleatorizado (estudio controlado aleatorizado; estudio clínico aleatorizado)

Experimento en el cual los individuos son asignados aleatoriamente para recibir o no recibir un procedimiento experimental preventivo, terapéutico o diagnóstico y luego son seguidos para determinar el efecto de la intervención.

Cuidado de referencia

Cuidado médico aportado a un paciente cuando es referido por un profesional de salud a otro con más calificaciones e intereses especializados. Hay dos niveles de cuidado de referencia: secundario y terciario. El cuidado secundario por lo general es aportado por un especialista con habilidades muy amplias tales como un cirujano general, un internista general o un obstetra.

El cuidado terciario es aportado al referir al paciente a un subespecialista tal como un cirujano ortopédico, un neurólogo o un neonatólogo. Ver también *centro de cuidado terciario*.

Estudio retrospectivo

Ver *estudio de casos y controles*.

Cuidado secundario

Ver *cuidado de referencia*.

Sensibilidad

La sensibilidad de una prueba de diagnóstico o de tamizaje es la proporción de personas que sin lugar a dudas tiene un trastorno y que es identificada como tal por la prueba; la prueba puede consistir o incluir observaciones clínicas.

Muestra secuencial

Ver *muestra consecutiva*.

Especificidad

La especificidad de una prueba de diagnóstico o de tamizaje es la proporción de personas que sin lugar a dudas está libre de un trastorno y que es identificada como tal por la prueba; la prueba puede consistir o incluir observaciones clínicas.

Encuesta

Estudio no experimental, observacional, descriptivo, en el cual los individuos sistemáticamente son examinados con respecto la presencia o ausencia (o el grado de presencia o de ausencia) de una característica de interés.

Cuidado terciario

Ver *cuidado de referencia*

Centro de cuidado terciario

Un centro de cuidado terciario es una facilidad médica que recibe referencias tanto de niveles de cuidado primario como secundario y que habitualmente ofrece pruebas trata-

mientos y procedimientos que no están disponibles en los otros lugares. La mayoría de los centros de cuidado terciario ofrecen una mezcla de cuidado primario, secundario y terciario, así que es el nivel específico de servicio prestado más que el escenario lo que determina la designación del cuidado aportado en un estudio determinado. Ver también *cuidado de referencia*.

Solicitudes para reimpresiones. R. Brian Haynes, MD, PhD. Health Information Research Unit, Room 3H7, McMaster University Medical Center, 1200 Main Street West Hamilton, Ontario, Canadá L8N 3Z5.

Referencias

1. **Alsín J.** Los orígenes Helénicos de la Medicina Contemporánea. Barcelona: Editorial Labor-Guadarrama; 1982: 13-15.
2. **García-Valdés A.** Historia de la Medicina. Madrid: Interamericana-McGraw-Hill; 1987:190-191. Microrresúmenes para Acta Médica Colombiana.
3. **Taubes G.** Looking for evidence in Medicine. *Science* 1996; **272**:22-24
4. **Haynes BR, Mulrow CD, Huth EJ, et al.** More Informative Abstracts Revisited. *Ann Intern Med* 1990; **113**: 69-76.
5. **Matijasevic E.** Las publicaciones médicas en Colombia. *Act Ped FSFB* 1994; **4(3)**: 95-97.
6. **Anonymous.** Ghost with a chance in publishing undergrowth. *Lancet* 1993; **342**:1498-1499.
7. **Stein MD, Rubenstein L, Wachtel TJ.** Who pays for published research? *JAMA* 1993; **269**: 781.
8. **Brennan TA.** Buying Editorials. *New Eng J Med* 1994; **331(19)**: 673-675.
9. **Gotzche PC.** Methodology and overt and hidden bias in reports of 196 double-blind trials of nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Controlled Clin Trials* 1989; **10**: 31-56.
10. **Evans M, Pollock AV.** Trials on trial. A review of trials of antibiotics prophylaxis. *Arch Surg* 1874; **119**: 109-113.
11. **Glowiniak JV.** Medical Resources on the Internet. *Ann Intern Med* 1995; **123**: 123-131.
12. **Huth EJ.** How to write and publish papers in the Medical Sciences. Philadelphia: Isipress; 1982: 77-78.
13. **Hamet P, Richard L, Tha-Vin D, et al.** Apoptosis in target organs of Hypertensión. *Hypertension* 1995; **26**: 642-648.
14. Ad Hoc Working Group for Criytical Appraisal of the Medical Literature. A proposal for more informative abstracts of clinical articles. *Ann Intern Med* 1987; **106**: 598-604.
15. **Feinstein AR.** Clinical Edpidemiology. The Architecture of Clinical Research. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1985.
16. **Meinert CL, Tonascia S.** Clinical Trials: Design, Conduct, and Analysis. New York: Oxford University Press; 1986: 281-308.
17. Last JM, ed. A dictionary of Epidemiology. New York: Oxford University Press; 1988.